Istituto di Clinica Medica Generale della R. Univ. di Modena
diretto dal Prof. G. Zagari.

Per la diagnosi di alcune forme di neoplasia timica

134

Dott. Andrea Roccavilla
Aiuto

Estratto dalla "Riforma Medica" Anno XXXI, N. 14

NAPOLI
TIPOGRAFIA DELLA « RIFORMA MEDICA »
1915

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Univ. di Modena
diretto dal Prof. G. Zagari.

Per la diagnosi di alcune forme di neoplasia timica

Dott. Andrea Roccavilla
Aiuto

Estratto dalla "Riforma Medica" Anno XXXI, N. 14

NAPOLI
TIPOGRAFIA DELLA « RIFORMA MEDICA »
1915

La rarità e spessissimo la difficoltà diagnostica, con cui si presentano le neoplasie d' origine sicuramente timica sono tali, che il poterne studiare un esempio, oltre che costituire una contingenza fortunata, dà non di rado motivo a discussioni patogenetiche ed istiogenetiche della massima importanza.

Ciò è avvenuto nei riguardi di una rarissima forma di neoplasia timica, il cui studio clinico ed anatomo-istologico ho pubblicato in questo Periodico il 20 Settembre 1913 a completamento di due comunicazioni, che sul medesimo caso avevo fatto precedentemente all'Accademia medica di Padova in data 27 giugno 1913 (cfr. Atti dell'Acc. e *Gazz. degli Osped. e delle Cliniche*, n. 83, pag. 865, 13 Luglio 1913) e nella *Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche* (n. 87, pag. 903, 22 Luglio 1913). Mentre infatti per taluno, il Dott. Barbanti (Comunicazione alla R. Accademia di scienze lettere ed Arti di Modena, seduta 17 Maggio 1914), la neoplasia timica da me descritta può facilmente interpretarsi come di natura linfosarcomatosa ed endoteliomatosa; per altri, e precisamente per l' Hammar di Upsala, il più autorevole timologo vivente, che del mio

lavoro dava una recensione ambitissima vari mesi prima della pubblicazione di Barbanti — recensione in cui è condiviso ed accettato il mio concetto diagnostico — il tumore stesso non corrisponde a nessuna delle forme conosciute di neoplasia timica (cfr. Hammar: *Zentralblatt der exp. Medizin.*, vol. V, fasc. II, 1914).

[Nello scritto del Dott. Barbanti — Aiuto della locale Anatomia Patologica — a pag. 1 leggesi una nota, la quale pel contenuto in sè stesso, non meriterebbe di essere presa in considerazione. Una rettifica però mi credo in dovere di fare per rispetto al lettore di quello scritto e pel buon nome dell' Istituto, al quale ho l' onore di appartenere. Mi venga concesso quindi di osservare:

1° che non è comprensibile come il Dott. Barbanti discuta dei sintomi presentati dal malato ed emetta dei giudizi sul valore clinico di un caso, che egli non ha mai visto, nè studiato in vita;

2° che all' autopsia, fatta in presenza del Direttore della Clinica e di tutto il personale ho prelevato (io stesso per gentile concessione del Direttore dell' Istituto di Anatomia Patologica) del materiale anatomico pel mio studio, studio del quale ebbi incarico dal mio Maestro fin da quando il paziente era in vita;

3° che i pezzi anatomici vennero portati nell'Istituto di Clinica medica per l'epicrisi. Quivi il Dott. Po, per invito del Direttore della Clinica, ritrasse dal vero il disegno del tumore, disegno che venne poi fotografato e da me riprodotto nel lavoro;

4° che da questo materiale anatomico, rimasto in Clinica 24 ore, fu da me prelevata, sotto il controllo del Direttore della Clinica, larga messe di pezzi pel mio studio;

5° che di tutti gli organi di cui ho fatta menzione nella mia Memoria, sono conservati nell' Istituto di Clinica medica pezzi inclusi e preparati istologici e, co-

me di regola, furono sempre sottoposti all'osservazione ed al controllo del Direttore dell' Istituto stesso.

Dopo ciò, non può facilmente spiegarsi come il Dott. Barbanti abbia scritto che « *i pezzi sono interamente e soltanto posseduti e conservati nell' Istituto di Anatomia patologica* » (pag. 1, nota) ed ancora, alla fine del lavoro, « *il pezzo anatomico intero... si conserva in questo Istituto di Anatomia patologica* » (pagina 36 dell' estratto).

Ora, se nel mio lavoro — pubblicato un anno prima — trovansi i fotogrammi dei preparati istologici del tumore timico, se il Dott. Barbanti ne ha prelevati dei pezzi per suo studio, come è possibile che il pezzo anatomico *intero* sia conservato nell' Istituto di Anatomia Patologica? Di intero, dopo la restituzione dei pezzi, fatta l'epicrisi, non era stato reso all'Anatomia patologica che il cuore; ma, divenuto necessario durante lo studio di ricercare anche il miocardio e di completare l'esame macroscopico rispettivo che altrimenti sarebbe rimasto manchevole, ne ho fatto richiesta ed ottenuto dei pezzetti, come lo stesso Dott. Barbanti non pone punto in dubbio, dal momento che ha scritto: « se ancora si pensa che sarebbero anche state osservate metastasi microscopiche nel miocardio, nel quale *anch' io* ho potuto ricercarle senza trovarne traccia... ».

Premesso questo, vorrei dare un consiglio al Dott. Barbanti, un consiglio che gli serva di guida se vuol persistere sulla via nella quale si è appena accinto ad entrare con questo suo primo lavoro e cioè: si tenga un pò al corrente della letteratura, non tratti argomenti di cui non sia veramente padrone e sovratutto non scriva, che quello che egli sente].

Questa divergenza di pareri e sovratutto l' opposizione, che da taluni si faceva (Klein, Tarozzi) al riconoscimento di forme neoplastiche timiche di natura epiteliale, di fronte alla facilità con cui, ulterior-

mente, da altri si è addivenuto al giudizio di epiteliomi primitivi del timo (Vermorel, Thiroloix, Paviot e Dereste, Achard e Paisseau, Letulle, Ambrosini, Eisenstädt, Rubaschow, Claude, Géry e Porak) ed al numero quindi crescente di tumori timici che si descrivono come di natura epiteliale, mi inducono a tornare ancora sullo studio del mio caso. La qual cosa è giustificata altresì dall' importanza istiogenetica straordinaria, che ricercatori pure di discorde, anzi di opposto parere, riconoscono al caso stesso. L'osservazione riguarda un paziente paraplegico di 52 anni, il quale era rimasto degente nella Clinica Medica oltre due mesi e vi era morto il 19 gennaio 1913. Alla sezione del cadavere di questo infermo si è riscontrato un tumore costituito da due lamine triangolari retrosternali, in parte ricoperte da polmone, le quali, riproducendo la forma la topografia di un timo, si adagiavano sul pericardio e sul cuore approfondandosi alquanto ad abbracciare i grossi vasi della base senza comprimerli e si prolungavano dorsalmente ed in alto fino a continuarsi presso a poco con una terza placca neoplastica quadrilatera prevertebrale aderente al corpo della prima, seconda, terza vertebra dorsale. Tale continuazione era in gran parte affidata ad una doppia catena di ghiandole linfatiche infiltrate, grosse come un fagiolo o poco meno, le quali vennero da me in buon numero asportate dal pezzo anatomico. Il corpo della settima vertebra cervicale, della prima, seconda e terza dorsale era malacico per infiltrazione neoplastica: ciò non di meno, nè all'autopsia, nè durante l'ulteriore esame del segmento di colonna vertebrale da noi praticato nel nostro Istituto ed allorchè coll' intera neoplasia timica e col blocco cardio-polmonare il Professore faceva l' epicrisi, fu notata alcuna deviazione o sporgenza per entro al canale rachideo, tale da diminuire l' ampiezza del lume, o da spiegare in via meccanica la coesistente mielomalacia.

Nel residuo reperto necroscopico, tolto un aumen-

to del volume totale del cuore (riferibile — già alla semplice palpazione del viscere integro—in parte ad ipertrofia, in parte al soverchio contenuto per dilatazione cavitaria e ad un sensibile grado di rigidità della parete aortica), non si rinvennero che lesioni banali, dipendenti, più che tutto, dalle condizioni di setticemia consecutiva a piaghe da decubito, per cui il paziente era venuto a morte. Questo tumore, come dimostravano i dati morfologici macroscopici e come veniva confermato da tutto l' ulteriore studio istologico, è stato da me giudicato d'origine sicuramente ed esclusivamente timica, non corrispondente ad un tumore primitivo del timo propriamente detto « nato e cresciuto cioè nell' organo in pieno rigoglio di sviluppo, bensì ad una reviviscenza neoplastica istituitasi in seno al tessuto già in gran parte involuto e sclerotico di un *thymus persistens* ». Le poche e lievissime divergenze fra i rilievi necroscopici da me esposti e quelli pubblicati un anno appresso da Barbanti dipendono forse da ciò che questi ultimi furono fatti su organi e masse neoplastiche mancanti della larga quantità di materiale da me raccolta, oppure dal fatto che l' esame, su cui Barbanti ha basato i suoi reperti di dettaglio, venne praticato, come egli afferma, su organi « leggermente induriti », quando cioè, pel soggiorno in formolo, dovevano avere perduto quella fedeltà di particolari e quella vivacità di colorito, che sono proprie di visceri appena prelevati dal cadavere.

L' indagine istologica, eseguita con i più delicati procedimenti di tecnica, mi ha dimostrato che il tumore risultava essenzialmente di uno stroma connettivale fibroso, riccamente vascolarizzato, in alcuni punti assai compatto, in altri meno e così poco da lasciare pervî degli spazî di varia forma ed anche di certa ampiezza, in cui si allogavano in grande quantità gli elementi neoplastici.

In base ad un criterio puramente morfologico, divisi questi ultimi in due ordini: 1°) in elementi di

piccolo volume, molto simili ai comuni linfoidi e che, per le particolarità caratteristiche citologiche e cromatiche che presentavano, ho ammesso potersi assimilare ed anche identificare con le kleine Rindschichtzellen del timo; 2°) in cellule di maggior volume, meno numerose e molto più varie per forma delle precedenti. Queste cellule, di secondo tipo, riconobbi passibili di un' ulteriore classificazione in elementi di vario ordine, e cioè: fibroblasti più o meno ricchi di protoplasma pironinofilo, cellule globulifere e pigmentifere, globuli rossi, comuni pleomorfi (di cui una metà circa eosinofili) e cellule che veramente assumevano caratteri neoplastici e nettamente si differenziavano dalle precedenti pel loro aspetto particolarissimo. Di queste alcune assai voluminose corrispondevano a vere cellule giganti; riunite a gruppo od a sincizio, ovvero anche isolate, erano talora plurinucleate, talora invece mononucleate, oppure cariocinetiche e recavano d'ordinario margini spinosi e protoplasma leggermente granuloso ed ossifilo. Altre invece, le quali poi per progressive forme di passaggio si trasformavano o potevano trasformarsi nelle precedenti, acquistavano caratteri tali da indurmi—nella disamina obbiettiva e spassionata dei rilievi citologici — ad assegnare per ora ad esse la prudente denominazione di cellule di medio volume.

Sono elementi « la cui identificazione (ho scritto), date le nostre conoscenze attuali intorno alla struttura del timo, è assai difficile. Sono più numerosi in alcuni territorî che non in altri; in generale assumono forma rotondeggiante od ovalare, sono ricchi di protoplasma e portano uno, o due, ed anche tre nuclei. Talora il protoplasma è omogeneo, leggermente basofilo, tal' altra invece è granuloso, privo di un' affinità cromatica decisa, talora infine è granuloso ed i singoli granuli dimostrano un considerevole grado di ossifilia. Se il nucleo è unico, esso è centrale, grande, ovoideo, vescicoloso, munito di nitida membrana ». Gli elementi parvicellulari riscontrai esistere dovunque,

ma ammassarsi in particolare e nelle zone più ricche di connettivo ed alla periferia dei focolai neoplastici di maggior volume, come pure nelle metastasi più lontane nello spessore cioè della dura meninge (cf. mia figura IV del precedente lavoro), nella tiroide, nel miocardio. Mononucleati parvicellulari assai sospetti d'origine neoplastica, trovai pure in seno alla zona mielomalacica. Gli altri elementi furono da me rinvenuti in seno alla massa tumorale anteriore e posteriore e nei gangli linfatici, nei quali facevo osservare però come predominassero le cellule di medio volume. Non rinvenni corpuscoli di Hassall.

Sulla base, sia di queste constatazioni microscopiche, sia di particolari considerazioni embriologiche ed istiogenetiche, anzichè esprimere un giudizio diagnostico preciso sulla natura del tumore, reputai conveniente discutere varie possibilità diagnostiche. Indicai infatti, a seconda che si volesse seguire l'una o l'altra teoria istiogenetica e morfologica sul timo, sostenibile la tesi del linfosarcoma, del carcinoma, del mieloma; dimostrai la probabilità per cui le cellule di medio volume potessero derivare dalle cellule del reticolo e di conseguenza la maggiore possibilità di istituire un eventuale giudizio di epitelioma. Ma, se affermavo che « nel caso attuale per molte ragioni il tumore si potrebbe definire come un carcinoma pleomorfo-gigantocellulare, non riferibile a nessuno dei tipi insino ad ora descritti », mi affrettavo a soggiungere, che « in verità questa definizione, che pure è quella che meglio corrisponde alle odierne vedute istiogenetiche ed istomorfologiche intorno al timo, non mi pare soddisfi a tutte le esigenze di una buona pratica diagnostica istologica ». E non mi è sembrato perciò consentito, dalle prove di fatto, che il giudizio generico di « rara reviviscenza neoplastica maligna di un *Thymus persistens*, non classificabile con certezza ad alcune delle più note forme di tumore timico », passibile tuttavia di una in-

terpretazione certa, « non appena vengano esaurite le questioni di natura e di provenienza del timo ».

Questo giudizio, pienamente accolto — come dissi — da H a m m a r , potrebbe a taluno sembrare troppo circospetto e comunque con una certa facilità sostituibile da uno più concreto, di tumore linfosarcomatoso o endoteliomatoso (B a r b a n t i). Adunque la natura linfomatosa e sarcomatosa del tumore, già da me discussa nell' antecedente lavoro, ma non ammessa per diverse ragioni, avrebbe trovato dati sufficient per essere accolta da altri e in queste due circostanze:

1° che « la vegetazione e l' accrescimento neoplastico si è gradatamente e lentamente stabilito sui resti fibro-endoteliali e linfatici di uno dei così detti casi di timo persistente » ;

2° che le cellule da me indicate col termine di « elementi di medio volume » non corrispondono istiogeneticamente, nè esse, nè le cellule giganti che ne derivano, ad elementi epiteliali veri e proprî, perchè originano da elementi, che, per il fatto « di circondare piccoli spazî che hanno l' apparenza di piccoli spazî vasali, dimostrano sicuramente natura endoteliale ».

E' precetto di corretta pratica oncologica, quello di non avventurarsi ad un giudizio diagnostico qualsiasi relativo ad un tumore di struttura complessa e difficilmente precisabile, se prima tutte le circostanze di fatto non siano state esaurientemente vagliate e discusse alla luce di un triplice criterio: embriologico, istiogenetico, morfologico.

A) Il criterio embriologico particolarmente s'impone per il caso di una neoplasia, cui si vogliono riconoscere natura e significato di connettivoma, allorchè questa risulti costituita in gran parte di « cellule epitelioidi » e derivata sicuramente da un organo al quale niuno — anche i più convinti sostenitori di una natura sostanzialmente linfoide — può negare origini perfettamente entodermiche e la esistenza di elementi di significato e di funzione (secrezione endocrina)

schiettamente epiteliali. Devesi notare infatti che l' eventuale esclusiva natura epiteliale del timo non è l' espressione di un preconcetto — come una conoscenza troppo superficiale dell'argomento potrebbe lasciar credere — ma è il risultato e tuttora il motivo di ampie ed illuminate discussioni fra anatomisti ed embriologi. E ciò riguarda, non soltanto le cellule del reticolo, i corpuscoli di Hassal e le cellule giganti che dalle cellule del reticolo derivano (Hammar, Pflücke, Bell) e che pure si trovano in certo numero nel timo anche in via di norma, elementi per i quali tutti la natura ed il significato epiteliale costituiscono un fatto ormai comprovato, ma si riferisce anche alle stesse Rindschichtzellen (Stöhr, Schridde), a qulle cioè, cui la generalità degli embriologi e degli anatomici riconosce qualità di veri e proprî elementi linfoidi d' immigrazione. E nel caso attuale errerebbe chiunque, nel formulare il proprio ragionamento, pretendesse di non tener conto di tali circostanze embriologiche ed organogenetiche, o peggio chiunque preferisse trincerarsi dietro l'affermazione atrettanto arbitraria, quanto pericolosa agli effetti di un' esatta interpretazione diagnostica di una data neoplasia timica, che « per le caratteristiche fondamentali istologiche, per le considerazioni d' indole fisio-patologica a cui dà luogo, pel modo di reagire stesso nei varî processi morbosi in cui il sistema linfatico sia interessato, il timo appare strettamente affine e connesso col resto del sistema linfatico dell'organismo » (Barbanti).

A parte, infatti, che nel timo si riconoscono anche elementi epiteliali e funzioni le quali non si potrebbero ascrivere che ad epitelî (secrezione interna), è risaputo, che, per un organo qualsiasi e per le possibilità di metaplasia neoplastica, cui esso può andare incontro, in un grandissimo numero di circostanze, vale ed influisce precisamente molto di più la natura primigenia che esso ha sortito dallo sviluppo embrionario, che non il carattere morfologico, che, in un'epoca successiva

della vita, gli possono aver conferito una funzione ed una struttura secondariamente sopraggiunte.

Qualora dunque in base ad ulteriori considerazioni d' ordine istiogenetico e morfologico, il tumore sembrasse assumere qualità di neoplasia epiteliale, nulla, embriologicamente ed organogeneticamente parlando, si oppone, anzi molte circostanze depongono a favore del rispettivo concetto diagnostico.

B) Al criterio istiogenetico deve ispirarsi infatti con particolare diligenza lo studio del caso presente, in quanto che la neoplasia si è di certo insediata in un tessuto che conserva forma e forse tuttora significato di timo persistente.

Sul concetto che si deve serbare del cosidetto timo persistente è bene precisare alcuni dati, inquantochè il dimenticarli potrebbe indurre in errori, non solo di diagnosi del presente tumore, ma anche di argomentazione generale in materia di timo.

Il timo persistente, pur rappresentando per i più uno stato di ritardata involuzione dell' ;organo, costituisce sempre, per rispetto a quello che l' organo stesso era in origine ed in piena funzione, qualche cosa di più parenchimatoso, di quanto non siano i resti puri e semplici del timo. E gli anatomisti tracciano, o meglio tracciavano insino a poco tempo fa, una distinzione netta fra resti di timo e timo persistente. Quest' ultimo è caratterizzato appunto da ciò, che tutti gli elementi essenziali del tessuto sono sempre rappresentati in misura più o meno discretamente larga ed è per questo appunto che esso acquisisce le qualità di un organo che sopravvive. Ciò non è invece pei resti del timo (Thymischer Fettkörper di W a l d a y e r), i quali risultano fondamentalmente di uno scarso tessuto adiposo più o meno ricco di connettivo sclerotico, di vasi sanguigni e di vasi linfatici. Questi resti di timo stanno dispersi fra i lassi tessuti retrosternali e, per sè stessi, non rivestono mai, neanco lontanamente, la forma del timo preesistito. Riguardo alle sorti, cui può an-

dare incontro un timo persistente, specie se in esso il tessuto parenchimatoso, oltre che perdurare al di là dei limiti fisiologici d' età dell' individuo, abbia anche continuato a proliferare impartendo all' organo un volume proporzionatamente superiore all' ordinario, ben poco si sa di sicuro. Un' involuzione fibrosa in secondo tempo non si può escludere, anzi sotto certi aspetti si deve ammettere senz'altro, ma essa non vuole mai essere considerata capace di raggiungere un grado talmente elevato, che gli elementi parenchimatosi del timo abbiano a restarne totalmente soppressi. I concetti di « persistenza del timo » e di « resti di timo » si sono però sensibilmente modificati in questi ultimi tempi, in quantochè si è potuto constatare, «che anche in condizioni normali il timo è rispettivamente il parenchima timico si conservano fino a tarda vecchiaia » (Wiesel: *Lubarsch Ergebnisse,* anno 1911, vol. 15, pag. 527; lavoro citato da Barbanti) e cellule epiteliari del reticolo e perfino corpuscoli di Hassall si possono trovare annidati nel connettivo lasso retrosternale di persone morte in età avanzata; di guisa che, al concetto di una persistenza timica, intesa come processo di sopravvivenza in un'epoca della vita nella quale esso dovrebbe mancare perchè caduto in atrofia, « vuole essere tolto ogni sgnificato di anomalia ed il termine rispettivo deve essere soppresso, come quello che si riferisce intimamente con un metodo di concepire che omai si è potuto stabilire errato» (Hammar, citato da Wiesel, l. c.).

Ora, se tutto questo si ammette, anzi si è potuto constatare positivamente e da diversi ricercatori (Hammar, Pflücke, Mietens, Squadrini, Ronconi, Pappenheimer) a riguardo del timo normale, è pur logico affermare, che, a più forte ragione, un *thymus persistens,* per quanto tardivo possa essere il periodo di involuzione in cui viene sorpreso, non di soli elementi fibroendoteliali e

linfoidi debba risultare, ma anche e forse in maggioranza, di vere e proprie cellule parenchimali.

Ne viene di conseguenza che un tumore qualsiasi, il quale si affermi di derivazione diretta ed immediata, ovvero anche indiretta (attraverso cioè ai residuati) da un timo persistente, possa originare, non solo dai resti fibroendoteliali e linfatici dell'organo, ma anche, ed in certi casi assai più facilmente, da tutti gli elementi parenchimatosi che lo compongono e che tuttora sussistono. E sarebbe molto avventurato, se pure non del tutto erroneo, affermare un' origine esclusivamente fibroendoteliale e linfoide della neoplasia da me per primo illustrata, qualora non si fosse prima, con un adeguato ragionamento discriminativo e con sufficienti prove di fatto, escluso che altri elementi, all' infuori dei linfoidi e dei fibroendoteliali, abbiano potuto formarne la matrice. E diverrebbe tanto più pericolosa un' affermazione di quel genere, in quanto in seno al tumore si trovano elementi che pure molto assomigliano a cellule epiteliali ed altri ancora, i quali di norma esistono in seno al timo in piena funzione. Voglio alludere, cioè, alle cellule epitelioidi (cellule di medio volume), ai polinucleari, agli eosinofili, alle cellule giganti ed alle cellule globulifere e pigmentifere, elementi tutti, che solo un osseratore di corta veduta potrebbe ascrivere a pure e semplici accidentalità o complicazioni infettive di nessuna importanza e che invece debbono essere considerate elementi sostanziali del tumore stesso.

Vero è che nel concetto di un'origine linfomatosa ed endoteliomatosa della neoplasia, potrebbero forse indurre certi « piccoli spazî dall' apparenza di piccoli spazî vasali » lungo cui si orientano gli elementi donde traggono poi origine per successive fasi di passaggio e le cellule epitelioidi e le giganti, come pure potrebbe indurre la circostanza, che la vegetazione degli elementi neoplastici verosimilmente deve aver coinciso coll' epoca della vita, nella quale può svolgersi in seno al

timo che si atrofizza quel processo, che, noto sotto il nome di « metaplasia epitelioide od endotelioide del timo », si caratterizza appunto per una moltiplicazione attiva degli elementi endoteliali e periteliali linfatici e sanguigni dell' organo di già caduto, più o meno totalmente, in istato di regressione fibrosa. Ma è bene considerare che il valore del primo di questi due dati è molto relativo e che quello del secondo viene da molti senz' altro negato.

Infatti « i piccoli spazî etc. » che altri ha veduto ed anche raffigurato (B a r b a n t i) , debbono costituire dei reperti ben eccezionali, se, anche in un'ulteriore revisione di vecchi e nuovi numerosi preparati, provenienti dalla stessa origine, a' me non è stato possibile di vederli. Nè può escludersi ancora, che essi non abbiamo piuttosto ad essere quei canalicoli assai rifrangenti, o quegli spazî lineari, piuttosto regolari, i quali, per quanto più di rado nell' uomo, furono visti per primo da H a m m a r nel timo involuto di mammifero, e da questo stesso autore dimostrati come dovuti a caduta e degenerazione delle cellule linfoidi e di quelle del reticolo. Anche questi canali contengono nel loro lume « dapprima cellule o resti cellulari e poi un liquido chiaro privo di elementi ». Le cellule che attorniano questi « epithelbekleideten Raüme », sono di natura epiteliale e corrispondono ad altrettanti resti o « sequestri» (H a m m a r) di parenchima ghiandolare rimasti imprigionati nel tessuto connettivo, che tende a pervadere l' organo (W i e s e l , l. c., pag. 531). E questo sospetto è tanto più naturale, come tanto più legittima è ogni diffidenza in merito all' origine degli elementi neoplastici da queste « supposte cellule endoteliali », inquantochè i disegni riportati da B a r b a n t i , non recano alcuna indicazione relativa all' ingrandimento ed agli obiettivi usati.

In merito poi alla seconda circostanza: quella della trasformazione endotelioide del timo, alla quale, in certo qual modo, potrebbe riferirsi l' intero processo di

metaplasia che ha dato luogo al tumore, vuol essere fatto notare che il processo in parola, non da tutti si accetta e si ammette come realmente legato ad una proliferazione di elementi endoteliali, ma dalla maggioranza degli autori e dai più accreditati di quelli stessi ai quali non può essere di certo mossa accusa di soverchia tendenza a riconoscere al timo un significato di organo epiteliale, come l' H a m m a r , viene ascritto precisamente ad una moltiplicazione, anzi ad una reviviscenza degli elementi epiteliali del reticolo.

W i e s e l , parlando dell' involuzione fisiologica e patologica del timo e riferendosi agli scritti di H a m m a r (pag. 530-531, l. c.) così si esprime: « Negli stati più tardivi — dell' involuzione senile del timo — e preferibilmente in seno alla zona corticale, compare un nuovo strato di elementi epiteliali, eventualmente con cellule cilindriche periferiche; inoltre è interessante che, se la struttura epiteliale della zona corticale ricompare, può anche osservarsi una ipertrofia, cui può conseguire una formazione di corpuscoli di H a s s a l l marginali.

In seguito all' involversi tardivo dei linfociti, il parenchima riacquista a poco a poco nuovamente una struttura epiteliale». E queste condizioni possono trovarsi anche in un'epoca abbastanza inoltrata della vita (H a m m a r : 53 anni). E più oltre (pag. 531):

« Nel corso dell'involuzione senile, non solo si osservano alterazioni d'ordine regressivo, ma anche degli aspetti, i quali fanno ammettere che persista una divisione mitotica degli elementi del reticolo con neoformazione di corpuscoli di H a s s a l ». Non solo, ma, a persuaderci di quanto facilmente sia impugnabile ed erronea l'affermazione, che, nel caso attuale la presenza di eosinofili ed in generale di numerosi polinucleari è legata alle «condizioni locali del circolo nelle condizioni agoniche e preagoniche.... sicchè non può avere alcuna speciale importanza o significato per le lunghe e gravi complicazioni infettive che precorsero la morte » (B a r b a n t i), vuol essere osservato ancora, che, nel

caso presente, una polinucleosi ed un' eosinofilia non furono riscontrate in nessun altro organo, mentre avrebbero dovuto essere reperibili, dato il concetto dell'origine infettiva delle stesse condizioni rilevate nel timo. Ed ancora merita sia ricordato che, durante le diverse fasi dell'involuzione timica, si nota assai di frequente anche un'invasione del tessuto da parte di elementi eosinofili (Pflücke). Qualora dunque si voglia ammettere, com'è intuitivo e naturale, che nel caso attuale la neoplasia abbia tratto origine. da un timo persistente, sia pure dai suoi resti, nulla, assolutamente nulla, autorizza a riferirne la provenienza ad alcuni elementi, piuttosto che ad altri. E, come affermavo nel mio precedente lavoro «gli elementi timici, e tutti quanti, hanno ripreso a proliferare, assumendo alcune attitudini embrionarie ed un indirizzo evolutivo profondamente atipico ».

C) Ed il criterio istiomorfologico, convenientemente applicato allo studio del tumore, mi pare confermi ancor meglio questo concetto diagnostico.

Ho fatto, a suo tempo, notare come molti elementi del tessuto neoplastico corrispondano a cellule del timo normale: così, le cellule pigmentifere e globulifere, i polinucleari neutrofili ed eosinofili, i monnucleati parvicellulari e quelle che stimai più prudente di chiamare cellule di medio volume: in altri termini, la grande maggioranza degli elementi tumorali assume, entro certi limiti, un aspetto citologico pari a quello del timo funzionante. Queste particolarità risultano da un semplice ed obiettivo esame dei preparati del tumore e dai fotogrammi che ho riprodotto nel mio lavoro, purchè cioè si proceda nell' indagine con un metodo, sia pure scolastico, ma scevro di preconcetti. Ma se invece si dà per giudicata la natura dei singoli elementi cellulari ancor prima di essersi chiesto se ne sia debitamente esaurita la disamina obbiettiva dei singoli rilievi citologici, si può incorrere nella evenienza, come pel caso attuale è successo, di formulare una diagnosi av-

venturata ed irta di difficoltà. Così non potrebbe, a mio avviso, esimersi dalla taccia di incauto chiunque affermasse, per esempio, che il tumore del caso presente — derivato da un timo in istato di metamorfosi fibrosa — assume carattere fondamentale linfosarcomatoso in alcuni punti, solo perchè quivi «gli elementi cellulari, maggiormente addensandosi, formano dei piccoli focolai in cui predominano decisamente sopra il tessuto fibroso fondamentale, il quale, divaricando le sue lamine a fibre, forma allora come una rete di maglie a pareti più esili, nei quali (forse l'A. voleva dire nelle quali) sono contenuti gli elementi cellulari, fra i quali abbondano piccole cellule simili a linfociti (B a r b a n t i) » . Siffatta dispoizione si avvera anche nel timo comunemente involuto ed all' infuori di ogni tendenza alla metaplasia neoplastica, perchè appunto l' involuzione del timo si svolge pel graduale sperimentarsi del parenchima timico dapprima corticale (le zone d' aspetto pseudolinfomatoso in questo caso giacciono appunto alla periferia del tumore) e poi midollare, a spese di un connettivo di neoformazione, le cui maglie progressivamente si rinserrano sempre più da vicino. E per essere sicuri che si tratti realmente di linfosarcoma, sarebbe necessario escludere in modo sicuro che le cellule di medio volume, che pure predominano sulle altre in moltissime parti del tumore e le quali presentano tali affinità morfologiche con gli epiteli da meritare il nome di « cellule epitelioidi », non sono dei veri e propri elementi epiteliali, dal momento che la loro origine endoteliale è affatto ipotetica e in questi elementi — come B a r b a n t i , pur essendo di parere contrario, ha dovuto ammettere — « nessuno dei caratteri istologici, citologici ci dà ragione sicura, se si cerchi almeno nel tumore in piena evoluzione, per escluderne la natura epiteliale ». E per chi ha affermato una diagnosi di linfosarcoma, sarebbe stato tanto più necessario assicurarsi che questi elementi non fossero stati di natura epiteliale, in quanto che il negarlo, non solo ha portato

di necessità all' artificiosa concezione diagnostica di un linfosarcoma, il quale è anche endotelioma ed in moltissimi punti è più ricco di cellule epitelioidi e giganti che non degli stessi elementi linfosarcomatosi, ma ha costretto anche alla diagnosi di un linfosarcoma, il cui dettaglio istologico s' allontana di molto da quello che fondamentalmente s' ammette essere proprio dei linfosarcomi timici. Infatti è noto, per le ricerche di molti, ma specialmente di Wintermann, che i linfosarcomi timogeni hanno, in generale, una struttura omogeneamente parvirotondocellulare e che questa stessa disposizione istologica conservano quei voluminosi linfosarcomi, in cui — secondo Virchow — può trasformarsi un timo persistente in istato di avanzata metamorfosi fibrosa e che però dimostrano molto più tendenza ad invadere il sacco pericardico, che non le ghiandole linfatiche mediastiniche. Ma tale denegazione ha poi ancora reso difficile, se pure non impossibile, spiegare l' esistenza delle metastasi ghiandolari linfatiche ed in particolare comprendere perchè l'elemento di migrazione linfoghiandolare sia stato esclusivamente costituito dalle cellule epitelioidi. La circostanza dell'essere o meno invase le ghiandole linfatiche per parte della neoplasia, non è di poco momento dal punto di vista diagnostico stesso, tanto è vero che tale carattere da taluno si richiede indispensabile per la diagnosi di epitelioma timico. E qui merita di osservare infatti che Klein ha creduto di impugnare il giudizio di epitelioma emesso da Paviot e Dereste nel loro caso perchè, tra l'altro, le ghiandole linfatiche non erano menomamente interessate. Orbene, col criterio della natura endoteliale delle così chiamate cellule epitelioidi, un'interpretazione dei due fatti apparentemente paradossali, non si riuscirebbe a dare che a prezzo di argomenti discutibili, se non del tutto erronei.

Tale, per esempio, l' affermazione di chi forse, a spiegarsi perchè la propagazione del tumore giudicato

di natura linfosarcomatosa ha seguito la via linfatica e non la sanguigna, ha scritto che « non è del linfosarcoma dare metastasi per via sanguigna » (!).

E tale ancor l' altra che le cellule epitelioidi — esse che pur ulteriormente « si trasformano attraverso sfumature e gradi di passaggio in cellule giganti »—si sono prestate in questo caso... di linfosarcoma come esclusivo elemento di trapianto metastatico nelle ghiandole linfatiche, perchè « rappresentano il più alto grado di sdifferenziamento e di malignità », raggiunto dagli elementi neoplastici.

Il dato veramente sicuro, che emerge dallo studio del tumore, è semplicemente questo: che del medesimo, allo stato attuale delle nostre conoscenze, come ho già affermato, non si può dare una definizione certa. Che, se si volessero stabilire delle analogie di pura e semplice probabilità, per varie ragioni si dovrebbe ammettere che esso addimostra affinità molto minori verso un sarcoma (linfosarcoma o sarcoma endoteliale), che non verso un epitelioma, pur non potendosene far coincidere la diagnosi con quella di un vero e proprio carcinoma. A quest' ultimo concetto diagnostico si opporrebbe invero, sia la presenza degli elementi parvicellulari, la cui natura ed il cui significato rimangono ancora da precisare, sia il fatto che gli elementi di medio volume, pur derivando dalle preesistenti cellule del reticolo ed assumendo aspetto e qualità intrinseche di cellule epiteliali, non sempre si orientano con quella disposizione, che si è soliti vedere nel carcinoma tipico. In casi del genere e così per neoplasie timiche, come pure per tumori provenuti da altri organi (ghiandole surrenali), fu avanzata l' ipotesi, in verità molto arrischiata, che si tratti di tumori misti, cioè di tumori di natura epiteliale e nel contempo connettivale e sarcomatosa e forse, in nessun tumore come in questo, il concetto diagnostico di un adenosarcoma può sembrare più seducente. A me, nella prima pubblicazione è parso, e tanto meno ora pare prudente adattare la dia-

gnosi ad una concezione così eclettica. Molto probabilmente — come feci osservare a suo tempo — in questo caso la neoplasia è l' esponente di una metaplasia neoplastica, che, ad una data epoca dell' involuzione del timo, ne ha interessato, non uno o pochi, ma tutti gli elementi parenchimatosi: le Thymusrindschichtzellen e le cellule del reticolo principalmente, le altre cellule subordinatamente ed in pari tempo.

Quest' interpretazione, non solo non pregiudica l' esattezza futura di una diagnosi che non potrà farsi sicura « se prima — dicevo — non siano esaurite le questioni di natura e di provenienza del timo », non solo si adatta a tutte le particolarità morfologiche ed istiogenetiche del tumore, soddisfacendo contemporaneamente alle varie esigenze embriologiche dell' organo da cui deriva; ma permette anche di comprendere, fino ad un certo punto, perchè in questo caso, a lato di una metastasi nei tessuti più vicini per via ghiandolare e sul tipo di quella solita ad essere seguita dai carcinomi anche a cellule giganti, si sia avuta una propagazione del tumore a maggior distanza per la via sanguigna. Quest' ultima evenienza è tutt' altro che rara per i tumori timici, sia pure di natura carcinomatosa, e la letteratura, anche non recentissima, ne riferisce degli esemplari assai evidenti. In tutte queste osservazioni, le quali sono quelle in cui si è voluto scorgere anzi un nesso patogenetico fra trapianto a distanza di elementi tumorali e certe sindromi miasteniche paralitiche gravi (Laqueur e Weigert: 1901; Mandlbaum e Celler: 1908; Wiener 1908) la cellula che migra è esclusivamente il mononucleato parvicellulare, vale a dire un elemento che per nulla si differenzia da un comune elemento d'infiltrazione, per esempio infiammatoria. Ed è appunto su questa identità coll'elemento linfocitoide che si basano gli oppositori della teoria timica del morbo di Erb-Goldfram.

Focolai di questi elementi mononucleati vidi infatti ed in parte raffigurati — amo ripeterlo — nel caso

attuale nella tiroide, nelle meningi e nel miocardio: si potrà discutere se essi non sieno dovuti invece ad accumuli banali di elementi infiammatori, o di produzione locale, ma non negarne l' esistenza, o peggio imputare di « aberrata osservazione » chi avendoli riscontrati, si è creduto in dovere di discuterne, come ormai tutti fanno, l' eventuale natura neoplastica. E l'escluderne senz' altro siffatta natura, solo forse perchè i focolai rispettivi non risultano di quelle tali cellule endoteliali-epitelioidi, le quali sono le sole che hanno dato luogo a metastasi ghiandolari linfatiche, equivale a dar prova d' insufficiente cultura scientifica dell'argomento che si vuol trattare.

Ho creduto di dover insistere su questi focolai di trapianto a distanza, anche perchè, con la loro presenza nella dura meninge cervicale inferiore e dorsale superiore e col fatto del comparire in alcune zone del midollo di elementi mononucleati parvicellulari, « di natura molto sospetta », mi pare debba, in parte e sotto certi particolari riguardi, connettersi la patogenesi di una lesione anatomica d'importanza precipua dal punto di vista clinico e che pure si è riscontrata nel caso presente: il rammollimento spinale. Infatti si deve appunto a quest' ultimo il complesso sintomatico presentato dall' ammalato: dolori radicolari, paraplegia di senso e di moto, cistoplegia etc. Data l' estensione affatto esigua del tratto mielomalacico, appena di 3 cm. di altezza, non si può non giudicare troppo dubbia una supposizione patogenetica basata sul concetto di un rammollimento ischemico, ove si ponga mente alla ricchezza veramente straordinaria della rete anastomotica cui è affidata la nutrizione del midollo e si tenga conto che l' ipotetica, non dimostrata e forse insussistente compressione delle vie di nutrizione spinale, potè effettuarsi a carico tutt' al più di tre sole paia di arterie spinali. La placca di propagazione paravertebrale infatti non superava in altezza la 7ª cervicale e la 1ª, 2ª e 3ª dorsale (Barbanti). Ma è da notare, che, se è

vero che questa lamina tumorale compenetrava la sostanza spongiosa dei corpi vertebrali, essa era però di così poca larghezza (5 cm.) che, non solo non deformava il rachide ed il canale rispettivo e tanto meno vi sporgeva per entro, ma non interessava neanco le apofisi trasverse delle vertebre e gli estremi mediali delle coste.

Nel caso presente il rammollimento deve aver tratto origini molto più profonde, più differenti e lontane che non sieno quelle della pura e semplice ischemia da occlusione arteriosa. Come a suo tempo ho accennato, varie cause debbono aver contribuito alla genesi del focolaio mielomalacico, il cui insorgere, come è risultato dalla storia clinica e dal reperto anatomico, non potè essere stato nè brusco nè dovuto a riduzione permanente dell' ampiezza del canale midollare. Nel caso attuale il rammollimento può essere stato causato anzitutto da condizioni meccaniche e statiche speciali sul tipo di quelle ammesse in casi analoghi da Guinon e da Albutt di accorciamento permanente del tratto cervicale per compressibilità esagerata dei corpi vertebrali; in secondo luogo da quei disturbi circolatori d' origine tossica, che non di rado si istituiscono nel midollo spinale per la vicinanza immediata di un focolaio, specialmente infiammatorio (edema collaterale da stasi alla Schmaus), ma anche neoplastico; in terzo luogo da quelle lesioni di nutrizione del tessuto nervoso spinale, che, in casi consimili, si constatarono essere dipese (Schlesinger), oltre che dalla malacia del corpo vertebrale, anche dall' invasione di alcune paia di radici spinali per parte del tumore. Ma, tenendo conto che, anche all' infuori di ogni lesione vertebrale o paravertebrale, tanto una mielomalacia, quanto una vera e propria mielite possono svilupparsi e furono infatti non poche volte osservate (Pappenheim, Lubarsch, Mayer, Homén) sulla base di una semplice cachessia neoplastica ed esclusivamente pel fatto di un tumore maligno che

esista in qualche parte dell' organismo; considerando ancora che sempre meglio si vanno constatando fenomeni di consensualità patologica fra timo e sistema nervoso e che anche Anatomo-patologi illustri (K a u f - f m a n n) accennano ormai, come ad una teoria degna d' essere presa in considerazione, a quella per cui in conseguenza di tumori del timo, possono estrinsecarsi sul sistema nervoso delle influenze tossiche capaci di alterarlo profondamente, ho ritenuto e ritengo tutt' ora che nel caso presente, per l' insorgenza del focolaio mielomalacico si possa, anzi si debba, accordare gran peso quale fattore di fondamentale importanza, a quel coefficiente tossico-neoplastico affatto speciale, che può essere in grado di fornire la metaplasia neoplastica di un timo persistente. Ed ai focolai parvicellulari meningei o radicolari, alla presenza di elementi molto sospetti nel midollo stesso, credo voglia essere ascritto un significato, non tanto di causa immediata o diretta (sul tipo di quella, per esempio, da cui origina una mielite neoplastica per trapianto di tumore nel midollo), quanto il valore di altrettante vestigia del cammino, lungo cui può essere avvenuta la propagazione di quell' influenza tossica, di quel *quid noxium* scrivevo, che, assieme ad altri fattori sì, ma preponderantemente su di essi, deve aver contribuito alla genesi del focolaio mielomalacico.

Così inteso anatomicamente e clinicamente, il caso non può essere ascritto ad alcuna delle forme di neoplasia timica più comunemente conosciute ed — anche scientificamente parlando — è più unico che raro.

Nel giugno dell' anno scorso — nove mesi dopo la mia ultima pubblicazione—C l a u d e , G é r y e P o - r a k hanno inserito negli *Annales de Médecine* (vol. I, fasc. VI) una nota preventiva a riguardo di una « formazione epiteliomatosa tipica del timo in un caso di miastenia », ritrovata in un caso che, per non pochi

particolari clinici ed anatomici, assomiglia singolarmente al mio.

Si trattava di un miastenico-paralitico, anch'esso di 51 anni, il quale, durante una degenza ad uno studio clinico di ben otto mesi, non aveva mai presentato sintomi mediastinici di compressione vascolare, nervosa o tracheo-bronchiale. Al tavolo anatomico fu notata — con sorpresa — la presenza di un tumore retrosternale e pericardiale, incapsulato, a superficie bernoccoluta ed assai duro, situato in sede timica, spostato lateralmente a destra ed in modo da non interessare menomamente la trachea od i grossi vasi della base del cuore.

Anche in questo caso il tumore presentava una costituzione istologica mista: areolata e cistica in alcuni punti, compatta in altri. Fondamentalmente esso risultava di un connettivo ricco di fibroblasti distribuito in una capsula avvolgente ed in certe travate di sepimentazione che ne percorrevano in vario senso la massa, di un tessuto adenoide costituito in maggioranza di «mono nucleati medi e linfociti» e situato prevalentemente alla periferia del tumore, di gruppi di cellule infine fusiformi, a protoplasma finemente granuloso e debolmente colorato, a nucleo ovoide con reticolo cromatico sottile ma nettamente differenziato. Oltre a questi elementi figuravan poi in gran numero, macrofagi e cellule pigmentifere, globuli rossi isolati ed ammassati e rari polinucleari. Benchè non esistessero corpuscoli di Hassall e benchè le cellule fondamentali del tumore, per il modo con cui si orientavano talora attorno ai vasi sanguigni « sembrassero corrispondere a degli endoteli » e dimostrassero parecchie analogie « con cellule di sarcoma fusocellulare », pure, in base ed un criterio istogenetico ed embriologico, i tre ricercatori hanno giudicato trattarsi di un epitelioma primitivo tipico del timo e di « un tumore costituito da un tessuto epiteliale, il quale agisce come tessuto reticolare e serve di sostegno a leucociti di tipo linfocitario ».

Trattandosi di una nota preventiva, gli autori, non fanno in questo lavoro alcun cenno relativo all'origine della grave forma miastenica, per cui venne a morte il paziente e si riservano di trattarne in seguito esaurientemete.

Per questa circostanza ed anche per diverse ragioni di dettaglio anatomico ed istologico, il caso della nostra Clinica si mantiene tuttora, anche dopo l'osservazione di Claude, Géry e Porak, unico nella letteratuura. Di guisa che ancor oggi, a distanza di circa due anni dalla mia prima Comunicazione, non potrei chiudere in miglior modo queste ulteriori mie considerazioni, che riportando integralmente le parole, con cui Hammar (l. c.) si è compiaciuto di commentare altra volta il bel caso da me fin d'allora illustrato nella maniera più completa:

« Beiträge zur Kasuistik der Thymustumoren liefern... und Roccavilla. Der vom letztgenannten Forscher mitgeteilte Fall beansprucht sowohl durch den eigenartigen klinischen Verlauf wie durch die anatomische Beschaffenheit der Geschwulst, welche keiner der gewöhnlichen Formen von Thymusgeschwülsten völlig entsprach, eine bensondere Aufmerksamkeit ».